In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful









PHYSIOPATHOLOGIE DES INFECTIONS VIRALES

- Dr. CHABANI
- **Hopital Central de L' Armée**

I INTRODUCTION

- ✓ Le virus est un parasite intracellulaire obligatoire, il a besoin de la cellule pour se multiplier alors que l'organisme utilise tous les moyens de défense pour lui résister et l'éliminer. Cette situation fait intervenir des facteurs liés les uns aux virus les autres à l'hôte
- ✓ L'infection virale a régulièrement comme conséquence un dysfonctionnement cellulaire, voire mort de la cellule qui souvent est à l'origine de la maladie. L'analyse physiopathologique des lésions et du dysfonctionnement cellulaire permet de caractériser l'action des 02 éléments en conflit qui sont : **la particule virale** et **la cellule infectée.**

II LES RESERVOIRS DES VIRUS INFECTANTS L'HOMME

a) L'homme : est le principal réservoir de virus pour l'espèce humaine. Les particules virales sont souvent retrouvées dans les secrétions ou effluents biologiques qui sont :

- les secrétions respiratoires (virus grippe, virus de la rougeole)
- les secrétions intestinales (HAV, entérovirus, rotavirus
- au niveau de la peau (virus de la varicelle)
- secrétions du tractus génitale (HIV, HBV, HSV, HPV)
- la salive est également un vecteur pour la transmission de virus tels que : CMV, EBV, HSV, virus des oreillons.

la transmission peut se faire soit par **contact directe**, soit **indirectement** par l'intermédiaire du milieu extérieur ceci est particulièrement valable pour les virus nus qui sont très résistants dans le milieu extérieur et qui peuvent être transmis à distance par l'eau et les aliments contaminés.

a) L’hôte intermédiaire : certains virus mettent en jeu un hôte intermédiaire, ainsi les arbovirus sont répliqués et véhiculés par des arthropodes (moustiques et tiques) suite à l’ingestion de sang contaminé.
Ces insectes les transmettent ultérieurement lors de la piqure d’autres individus (dengue, fièvre jaune)

b) Réservoir animal : dans ce cas l’animal est le réservoir et l’homme n’étant qu’un hôte accidentel :
   - virus de la rage présent dans la salive des animaux infectés, est transmis à l’homme par morsure
   - les hantavirus ou arénavirus, qui sont présents dans les déjections des rongeurs sont transmis par aérosols.

III. LES MODES DE TRANSMISSIONS

1. La transmission par voie aérienne : les particules virales sont présentes dans les gouttelettes émises lors de l'éternuement, la toux et l'inhalation se fait par aérosols. La transmission peut être directe par la salive.

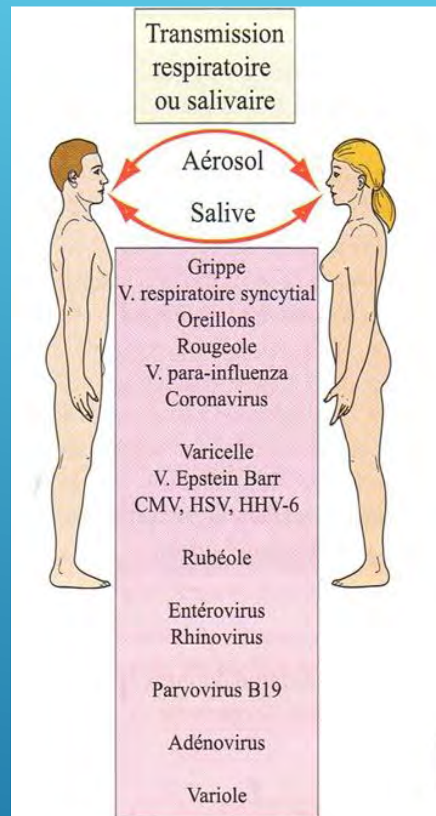
2. La transmission par voie digestive : se fait par l'élimination du virus dans les selles, ceci concerne les virus nus qui sont non seulement résistants dans le milieu extérieur mais également au ph acide et à l'action des sels biliaires.
   peuvent contaminer l'eau et les aliments.la transmission est dans ce cas **féco-orale.**

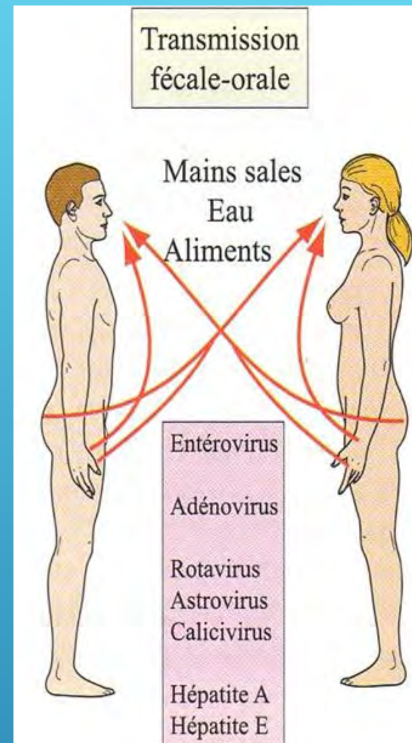
3. Transmission par voie sexuelle : par excrétion des virus dans le tractus uro-génitale.

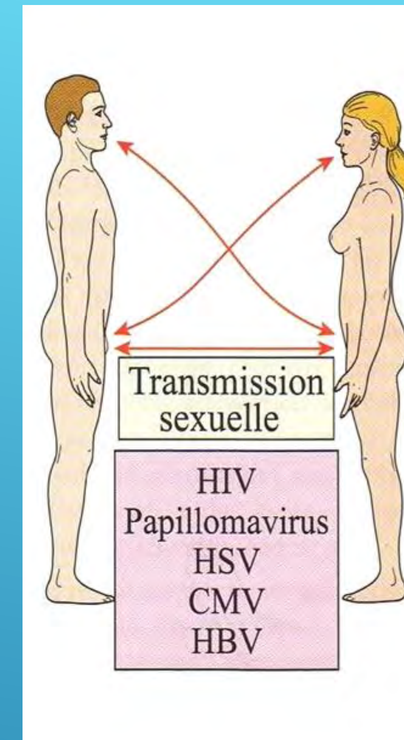
4. Transmission mère-enfant : peut avoir lieu soit :
   - en période prénatale (transplacentaire)
   - en période péri natale (durant le travail ou l'accouchement)
   - en post natale par l'allaitement.

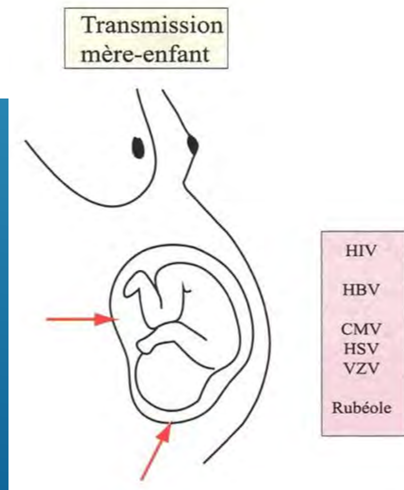
5. La transmission iatrogène : liée aux actes de transfusion sanguine, aux greffes d'organes et de tissus, et aux actes de soins ou explorations invasives (chirurgie, endoscopie)
6. Autres modes de transmission : certaines pratiques ou comportements associés à des actes traumatiques interviennent dans la transmission des virus véhiculés par le sang : toxicomanie par voie IV (partage de seringues) et à un degré moindre les scarifications, tatouages, percing (mais difficilement quantifiables).

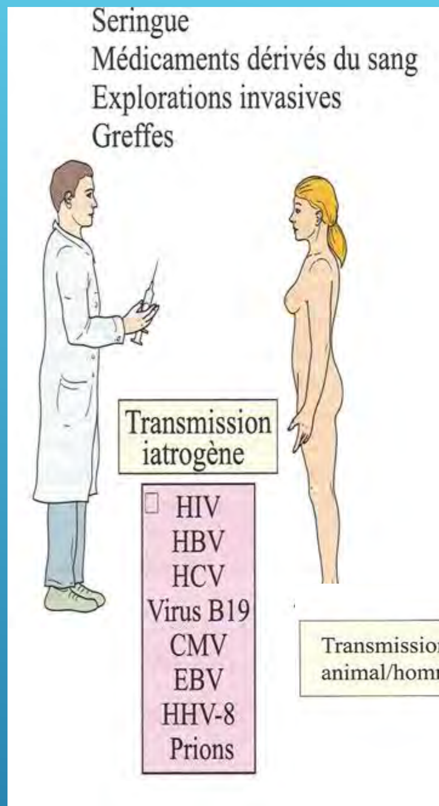
7. Virus transmis par les animaux : se fait de 2 manières
   - **direct** : morsure, excoriation, piqures d'arthropodes.
   - **indirect** : par aérosol (cas des hantavirus)

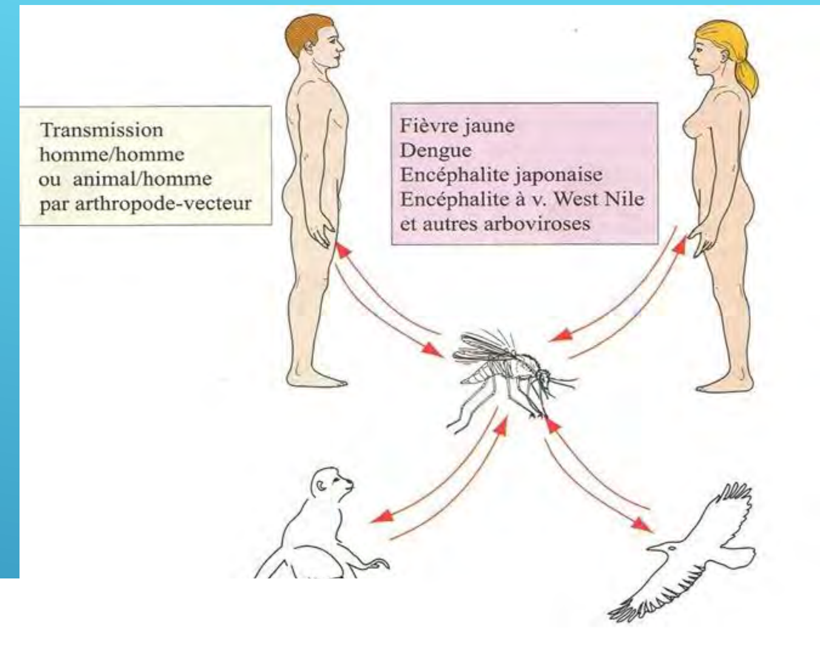

Transmission respiratoire ou salivaire
Aérosol
Salive
Grippe
V. respiratoire syncytial
Oreillons
Rougeole
V. para-influenza
Coronavirus
Varicelle
V. Epstein Barr
CMV, HSV, HHV-6
Rubéole
Entérovirus
Rhinovirus
Parvovirus B19
Adénovirus
Variole

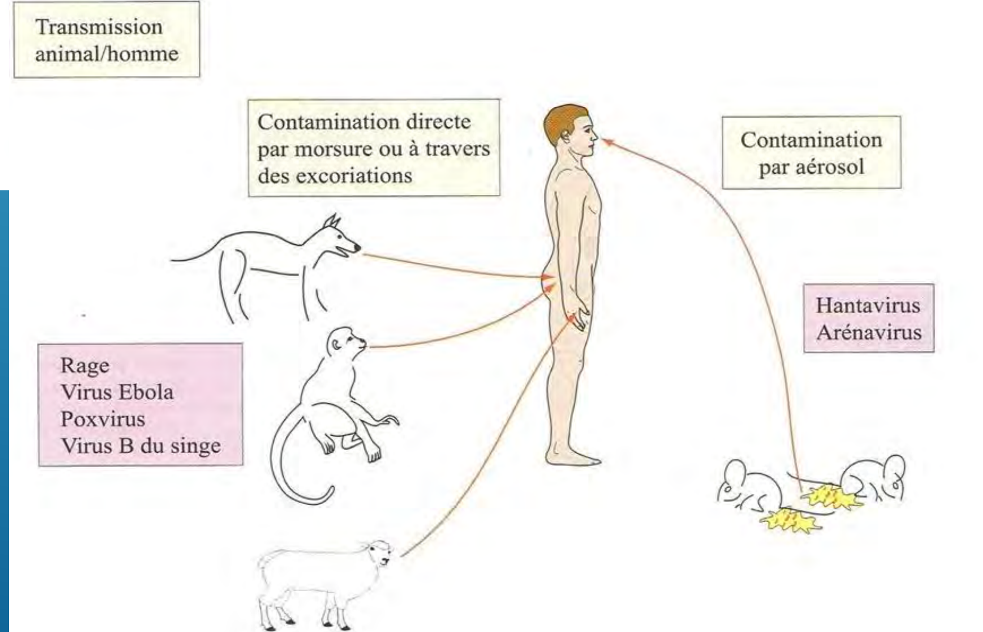

Transmission fécale-orale
Mains sales
Eau
Aliments
Entérovirus
Adénovirus
Rotavirus
Astrovirus
Calicivirus
Hépatite A
Hépatite E


Transmission sexuelle
HIV
Papillomavirus
HSV
CMV
HBV


Transmission mère-enfant
HIV
HBV
CMV
HSV
VZV
Rubéole


Seringue
Médicaments dérivés du sang
Explorations invasives
Greffes
Transmission iatrogène
HIV
HBV
HCV
Virus B19
CMV
EBV
HHV-8
Prions


Transmission homme/homme ou animal/homme par arthropode-vecteur
Fièvre jaune
Dengue
Encéphalite japonaise
Encéphalite à v. West Nile
et autres arboviroses


Transmission animal/homme
Contamination directe par morsure ou à travers des excoriations
Contamination par aérosol
Hantavirus
Arénavirus
Rage
Virus Ebola
Poxvirus
Virus B du singe

IV. PROGRESSION DE L'INFECTION DANS L'ORGANISME

Les portes d'entrée

L'initiation de l'infection nécessite l'entrée du virus chez un hôte sensible.
Trois grandes surfaces épithéliales sont en contact de l' environnement et constituent les portes d' entrée principales des virus

L' arbre respiratoire :

- Virus inhalés sous formes d' aérosols nécessitant des contacts rapprochés avec le sujet infecté
- L' infection peut rester localisée au tractus respiratoire (rhinovirus, virus de la grippe, RSV)
- D'autres virus qui pénètrent par cette voie sans nécessairement donner des signes respiratoires sont responsables de signes respiratoires d'infections systémiques (virus de la rubéole, des oreillons, de la rougeole, parvovirus B19, vzv).

Muqueuse buccale et tractus digestif :

- De nombreux virus contaminent l'homme via le tractus digestif par ingestion d'eau ou d'aliments contaminés. Seuls les virus nus peuvent atteindre et infecter les cellules intestinales.
- Certaines de ces infections restent localisées et se manifestent sous forme de gastroentérites (rotavirus, certains types d'adénovirus, astrovirus)
- D'autres virus après s'être multiplié dans les cellules intestinales donnent des infections généralisées (entérovirus, HAV)
- La muqueuse buccale est aussi une porte d'entrée pour des virus responsables d'infections locales (HSV) ou systémiques (CMV, EBV, HHV6, HHV7).

La peau :

c' est une barrière physique efficace , mais certains virus peuvent la franchir soit :

- A la faveur des lésions de la surface épithéliale même minime (papillomavirus) c' est *l' infection locale*
- Soit après effraction : il peut s' agir de piqures (arthropodes vecteurs)
- D' injection (HBV, HCV ou HIV par des aiguilles souillées chez les toxicomanes)
- Morsure (virus de la rage)

ces virus donnent des infections généralisées gagnent les organes cibles via la circulation sanguine ,ou par voie nerveuse (rage).

La muqueuse génitale :
Certains virus sont transmis de manière efficace par voie sexuelle
- l'infection peut rester localisée (papillomavirus, HSV génital)
- pour d'autres virus (HIV, HBV) la muqueuse génitale est une porte d'entrée pour une infection généralisée.

La conjonctive :
Muqueuse très vascularisée, peut cependant représenter une voie d'entrée pour des virus présents dans l'air momentanément

Passage transplacentaire :
Certaines infections virales survenant au cours de la grossesse peuvent être transmises au fœtus ou à l'embryon. Cette transmission a lieu pendant la phase de virémie maternelle. La barrière placentaire peut être franchie si le virus infecte les cellules du placenta. Les virus en cause sont essentiellement le CMV, virus de la rubéole, parvovirus B19 et le VIH.

ENTRÉE	RESPIRATOIRE		DIGESTIVE (ORALE)		CUTANÉE		GÉNITALE	
Infection	locale	systémique	locale	systémique	locale	systémique	locale	systémique
Virus causal	Gripe Bronchiolite à RSV Rhume	Rubéole Rougeole Oreillons Varicelle	Gastro-entérites (rotavirus, astrovirus)	Hépatite A Poliomyélite Méningite à entérovirus	Papillomavirus (verrues)	Fièvre jaune Dengue Rage	Papillomavirus (condylomes)	HIV

Portes d'entrée et mode d'évolution des infections virales

Période d incubation

Elle correspond à la période allant du contage à l'apparition des premiers signes cliniques. schématiquement elle est plus longue si porte d'entrée et l'organe cible sont distincts certains virus se multiplient exclusivement au niveau du site d'entrée, donnant des ***infections localisées*** d'incubation courte.

Pour d'autres la multiplication se poursuit dans des cellules à distance de la porte d'entrée c'est ***l'infection systémique*** qui inclut donc :

- une phase de virémie
- incubation longue (plusieurs semaines –plusieurs mois) le meilleur exemple sont les virus des hépatites (distinction entre porte d'entrée et organe cible)

La diffusion du virus

- **la diffusion locale** : certains virus respiratoires comme les rhinovirus et les coronavirus et des virus à porte d'entrée digestive tels les rotavirus, se multiplient localement en donnant une infection purement locale et sont ensuite rejetés directement dans le milieu extérieur par voie aérienne ou par les selles.

la diffusion systémique : les virus qui provoquent des infections systémiques se propagent à partir du site d'entrée jusqu'a leur organe cible, ils empruntent principalement 2 voies :

la voie sanguine : que les virus atteignent soit directement par inoculation (arthropodes –seringues) soit via les voies lymphatiques (poliovirus –HIV).
les virus circulent librement dans le plasma (HBV, HCV, HIV, parvovirus B19) ou alors associés aux cellules (CMV, EBV, HIV, HTLV, virus de la rougeole, virus de la rubéole).
c' est à partir de cette voie qu' on définit les notions de ***virémie primaire*** où le virus se propage vers l' organe cible ,elle est transitoire et modérée , la ***virémie secondaire*** est plus importante et correspond à la multiplication virale dans les organes cibles ou dans un autre site à distance du site d' entrée.

la voie nerveuse : les virus neurotropes atteignent le tissu nerveux en empruntant directement la voie nerveuse, se propagent le long des nerfs périphériques de la porte d'entrée jusqu'aux ganglions sensoriels (HSV) ou jusqu'a l'encéphale (virus de la rage)

Tropisme cellulaire :

la nature du tissu ou de l'organe cible définit le tropisme du virus, il est lié à la présence dans ces tissus ou organes des cellules possédants des récepteurs spécifiques pour l'attachement et la pénétration du virus on parle alors de la **sensibilité**.

la présence également de facteurs intracellulaires permettant la réplication et la maturation du virus définit la **permissivité**
une cellule sensible n'est pas obligatoirement permissive.

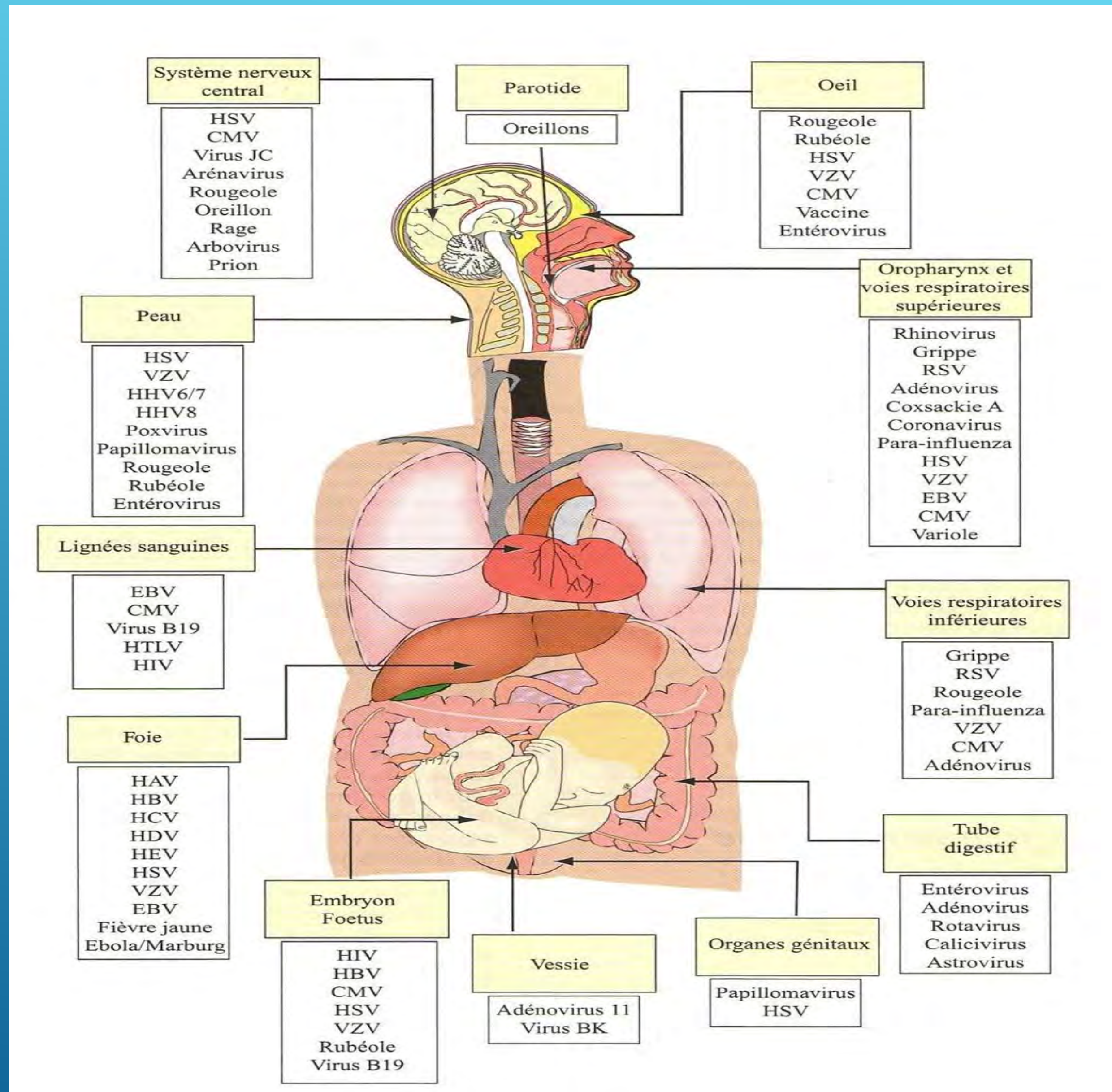
Organes cibles et manifestations cliniques

- **les manifestations cutanées** : sont fréquentes elles sont due soit à l'effet direct du virus avec excrétion du virus au niveau des lésions (varicelle)
soit réaction immuno pathologique au niveau du derme cas de la rubéole et de la rougeole.

- **les atteintes du SNC** : sont également fréquentes dans les infections virales telles que les méningo-encéphalites herpétiques, PESS du virus de la rougeole, méningites à entérovirus ,poliomyélite, leucoencéphalite multifocale progressive du virus JC

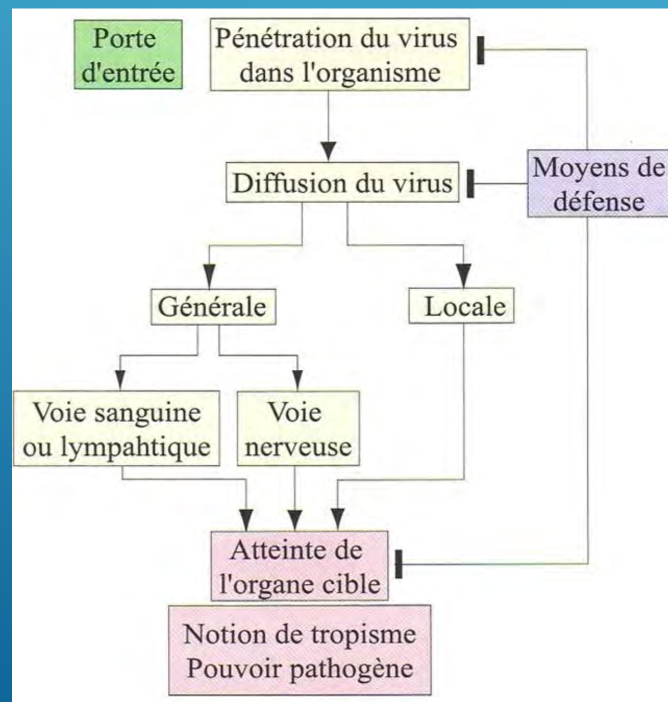
- parmi les **autres organes** atteints par les virus :
  - les articulations : virus de la rubéole et parvo B19
  - cœur : coxsackies virus
  - foie : virus des hépatites
  - glandes salivaires : virus des oreillons
  - les poumons : CMV, virus de la rougeole
  - le rein : CMV, virus BK

- les **cellules sanguines** peuvent être la cible ultime d' un virus comme c'est le cas EBV pour les lymphocytes B et HIV –HTLV pour les lymphocytes T


Système nerveux central
HSV
CMV
Virus JC
Arénavirus
Rougeole
Oreillon
Rage
Arbovirus
Prion
Parotide
Oreillons
Oeil
Rougeole
Rubéole
HSV
VZV
CMV
Vaccine
Entérovirus
Oropharynx et voies respiratoires supérieures
Rhinovirus
Grippe
RSV
Adénovirus
Coxsackie A
Coronavirus
Para-influenza
HSV
VZV
EBV
CMV
Variole
Peau
HSV
VZV
HHV6/7
HHV8
Poxvirus
Papillomavirus
Rougeole
Rubéole
Entérovirus
Lignées sanguines
EBV
CMV
Virus B19
HTLV
HIV
Voies respiratoires inférieures
Grippe
RSV
Rougeole
Para-influenza
VZV
CMV
Adénovirus
Foie
HAV
HBV
HCV
HDV
HEV
HSV
VZV
EBV
Fièvre jaune
Ebola/Marburg
Tube digestif
Entérovirus
Adénovirus
Rotavirus
Calicivirus
Astrovirus
Embryon Foetus
HIV
HBV
CMV
HSV
VZV
Rubéole
Virus B19
Vessie
Adénovirus 11
Virus BK
Organes génitaux
Papillomavirus
HSV

Voies d excrétions : parmi les principales voies d'excrétions des virus on peut citer :

- **voie respiratoire** : toux – éternuements (grippe)
- **la salive** : le baiser pour CMV et EBV ; léchage et morsures virus de la rage ; par les gouttelettes de pflugge ex : virus ourlien, virus de la rougeole, virus de la rubéole.
- **la peau** par rupture des vésicules comme c'est le cas du VZV et également par contact pour les papillomavirus.
- **les selles** : l'élimination des virus par les selles a pour conséquence la contamination des eaux et entretient la contamination féco-orale : entérovirus, rotavirus
- **les urines** : sont sources de contamination du milieu extérieur : virus ourlien, HAV, CMV
- **secrétions génitales et sperme** : HIV, HBV, CMV
- **lait** pour HIV et CMV.
- **le sang** : saignement et transfusion (seringues contaminées) : HIV, HBV



Infection virale au niveau de l'organisme

1. Evolution des infections virales

une infection virale peut en fonction de l'espèce virale et de la tolérance de l'hôte à cette infection évoluer selon différents modes :

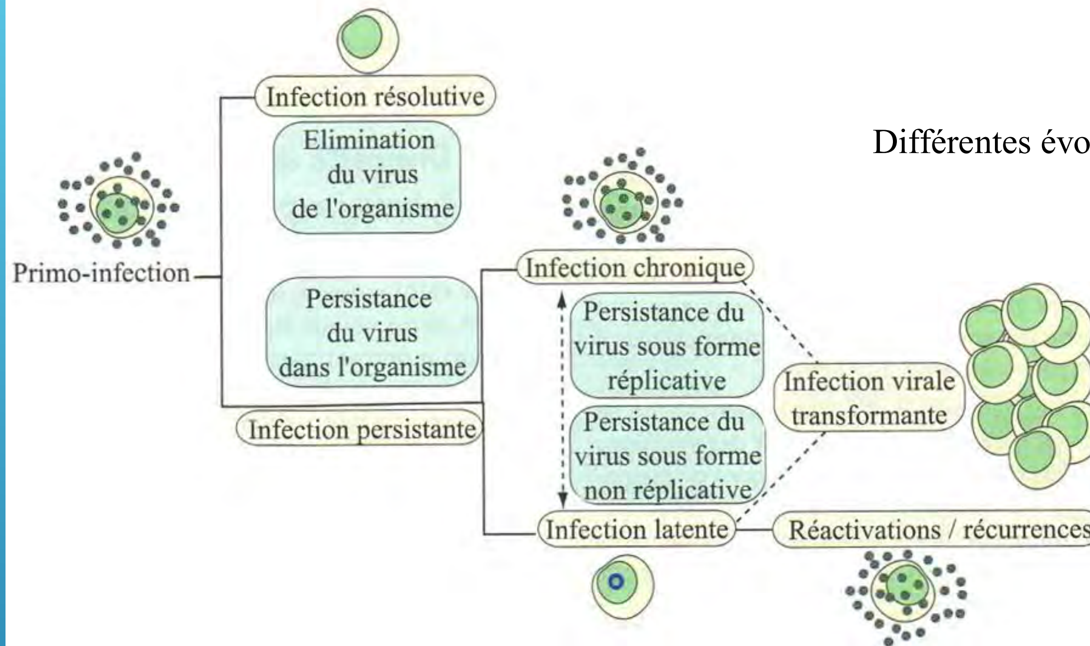
a. infection aigue : est le mode le plus fréquent , et est par définition limitée dans le temps, la multiplication virale est intense et rapide et la période d' incubation est généralement courte
le virus est donc rapidement éliminé et l' organisme reste protégé contre une éventuelle réinfection ultérieure par le même virus.
De nombreuses infections virales aigues sont asymptomatiques.

b. infection persistante : caractérisée par une période d'incubation longue.
lors d' une infection virale la disparition des signes cliniques et la régression de la maladie ne s' accompagne pas forcement par l' élimination du virus ; c' est ainsi qu' on regroupe sous le terme ***d'infection persistante*** :

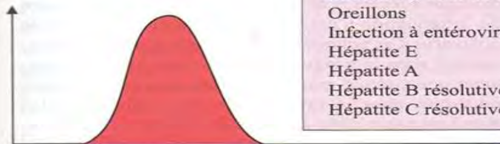
- **Infection virale chronique** : incapacité de l'organisme à éliminer le virus, caractérisée par la présence continuelle du virus dans certains organes ou tissus c' est le cas : virus de l' hépatite B

- **Infection virale latente** : épisodes aigues séparées par des phases de dormance du virus : infection à HSV, zona

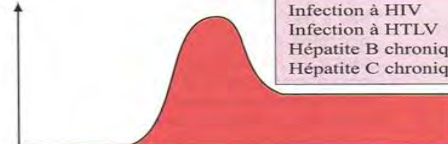
- **Infection lente** : caractérisée par une très longue période d'incubation exemple : prions (kuru, maladie Creutzfeld Jacob) , rétrovirus (sida) et virus de la rougeole(pess)



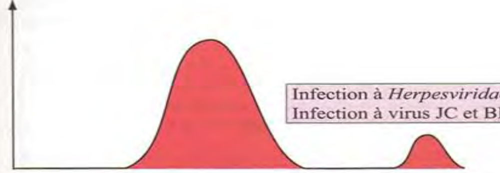
Différentes évolutions des infections virales



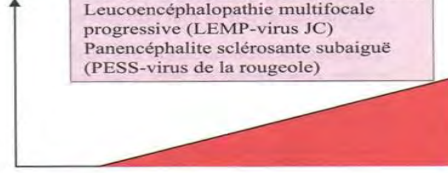
Infection aiguë avec disparition du virus



Infection aiguë suivie d'une infection chronique



Infection aiguë suivie de persistance et de réactivation(s)



Infection lentement progressive

Principales infections virales et leur mode évolutif

V. FACTEURS INFLUENCANT LA PATHOGENESE

A. FACTEURS NECESSAIRES A L'INITIATION DE L'INFECTION

Ce sont des facteurs qui sont le plus souvent liés au virus et parmi lesquels

- La quantité de virus : plus la quantité est élevée au niveau de la porte d'entrée et plus la possibilité de l'infection sera élevée

- La capacité du virus à échapper aux mécanismes de défense de l'hôte :

  1. la latence : c'est l'absence de l'expression des gènes viraux la cellule infectée ne constitue alors plus uns cible
  2. la variabilité génétique (HIV, HCV, grippe) est à l' origine de la variabilité des épitopes et donc les nombreux variants ne sont plus reconnus par les lymphocytes T cytotoxiques
  3. Autres facteurs tels que inhibition du CMH (joue un rôle dans la présentation de l'antigène aux lymphocytes)

B. FACTEURS FAVORISANT LA PROGRESSION DE L'INFECTION

Ce sont les facteurs liés à l'hôte et qui sont principalement :

- Facteurs de fragilité endogène ce sont essentiellement les âges extrêmes de la vie par immaturité du système immunitaire du nné et sénescence immunitaire du sujet âgé.

- Facteurs de fragilité acquis : tels que le sida ou les traitements immunosuppresseurs.

Les défenses immunitaires permettent à l'organisme de lutter contre l'infection virale, une réponse immunitaire spécifique associée aux facteurs de l'immunité naturelle permet une élimination efficace des virus. par ailleurs une réponse immunitaire peut avoir une action défavorable, en effet certains virus peuvent être à l'origine de mécanismes immunopathologiques responsables de l'action pathogène du virus.

PHYSIOPATHOLOGIE DES INFECTIONS VIRALES (SUITE)

Infections virales et déficits immunitaires

infections virales chez les immunodéprimés : les déficits immunitaires peuvent êtres primitifs (anomalies génétiques) ou plus fréquemment secondaires lies essentiellement à des thérapeutiques immunosuppressives et à l' infection virale par les virus VIH

- ***déficits immunitaires d' origine virale*** : les virus qui infectent les cellules intervenant dans la réponse immunitaire peuvent exercer un effet immunosuppresseur des virus tels que le virus de la rougeole ou le CMV sont associés à un déficit immunitaire modéré et transitoire ,alors que le virus du VIH est responsable d' une destruction progressive du système immunitaire

1. **Réponse immunitaire non spécifique**

- ***réaction inflammatoire*** : au cours des infections virales, la réaction inflammatoire est surtout la conséquence de la lyse cellulaire induite par l'infection. Le relargage du contenu cellulaire (enzymes lysosomiales) est à l' origine de l'activation de la réaction inflammatoire.

2. **Réponse anticorps**

- ***anticorps facilitant*** : les anticorps dans certaines conditions peuvent favoriser l'infection virale en effet le complexe virus -Ac peuvent se fixer sur des cellules dépourvus de récepteurs du virus, il en est de même pour le complexe virus –Ac-complément qui se fixe sur des cellules avec des récepteurs pour complément (cellules phagocytaire).

- ***complexes immuns*** : au cours de certaines infections virales on observe une virémie avec présence de particules virales à l'état libre dans le sang circulant : HAV, HBV, HCV, VIH, parvovirus B19, rubéole,

lorsque se développe la réponse anticorps, il y a formation de complexes immuns qui vont se déposer dans les tissus et qui sont à l'origine de réactions inflammatoires.

3. **Réponse cytotoxique**

Les lymphocytes T CD8 + sont spécifiquement activés par les antigènes viraux exprimes à la surface des cellules infectées en association avec les molécules de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité. Ces lymphocytes activés par l'antigène et stimulé par l'IL2 vont proliférer sous l'action de différentes cytokines (IL2-IL4-IL6-Interféron gamma) ils vont se différencier en cellules capables de cytotoxicité pour les cellules infectées.

Références et planches : Traite de Virologie Médicale ; J-M HURAUX éd. estem